

СИНТЕЗ И ФУНГИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ *N*-(АЛКОКСИ)-1-(3-ПИРИДИНИЛ)- МЕТАНОНИМИНОВ

© 2019 г. А. В. Кузенков*, В. В. Захарычев

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, Миусская пл. 9, Москва, 125047 Россия
*e-mail: kuzalex71@yandex.ru

Поступило в Редакцию 15 июля 2019 г.

После доработки 15 июля 2019 г.

Принято к печати 19 июля 2019 г.

Получен ряд новых замещенных *N*-(алкокси)-1-фенил- и *N*-(алкокси)-1-циклогексил-1-(3-пиридинил)-метанониминов взаимодействием соответствующих *N*-гидроксипроизводных с бензилхлоридом в условиях межфазного катализа в системе 10%-ный раствор NaOH—бензол, а также с 1-бромгексаном и бромциклогексаном в ДМФА в присутствии NaN для фармакологического и агрохимического скрининга. Изучена фунгицидная активность полученных соединений *in vitro* на фитопатогенных грибах *Venturia inaequalis*, *Rhizoctonia solani*, *Fusarium oxysporum*, *F. moniliforme* и *Helminthosporium sativum*.

Ключевые слова: пиридины, О-алкилирование, кетоксимы, фунгицидная активность

DOI: 10.1134/S0044460X19110040

Хорошо известны фунгициды на основе производных триазола, имидазола и пиридина, способные при помощи гетероцикла координировать атом железа в геме С14-деметилазы, фермента СУР51 из группы монооксигеназ Р450, нарушая его работу. Блокирование деметилазы приводит к прекращению синтеза эргостерина, обязательного компонента клеточных мембран грибов [1], и накоплению его токсичных предшественников. Среди ингибиторов биосинтеза стероидов одними из первых были открыты именно производные β-пиколина **1** [2] в середине 1960-х годов. С тех пор ингибиторы деметилазы стали самой многочисленной, наиболее широко применяемой и самой коммерчески успешной группой фунгицидов. Однако с начала 1990-х до середины 2000-х годов новые соединения этого класса не появлялись, и их ассортимент считался вполне устоявшимся. Интерес к поиску новых представителей этого ряда возобновился после выпуска пиризоксазола **2** [3,4], фунгицида широкого спектра действия против аско-, базидио- и дейтеромицетов (схема 1).

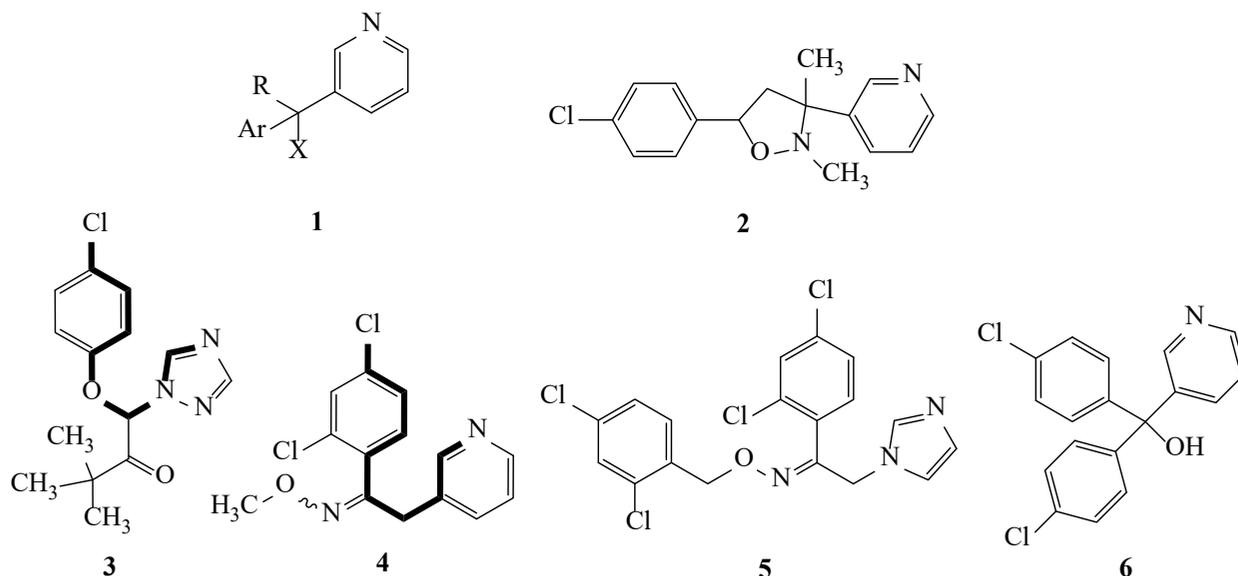
Сравнение строения множества соединений с таким механизмом активности позволило выя-

вить у триадимефона **3** и пирифенокса **4** (схема 1) общность структурных элементов [5], в частности, наличие двухатомной цепи, разделяющей гетероциклическое и фенильное ядра. Аналогично построена молекула оксиконазола **5**, медицинского антифунгального препарата [6]. Вместе с тем известны ингибиторы С14-деметилазы иного строения, как, например, паринол **6** [7], у которого кольца связывает только один атом углерода.

Мы синтезировали ряд новых замещенных *N*-(алкокси)-1-фенил- и *N*-(алкокси)-1-циклогексил-1-(3-пиридинил)метанониминов **7a–m**, близких по строению к пирифеноксу и паринолу, и исследовали их фунгицидные свойства.

Для получения целевых соединений **7a–m** были получены оксимы **9a–g** обработкой соответствующего кетона гидрохлоридом гидроксиламина и NaOH, добавляемого до нейтральной реакции, в водном этаноле (схема 2) [8, 9]. Именно нейтральная среда оказалась оптимальной при оксимировании кетонов **8a–g**. Основности пиридина для связывания HCl было недостаточно, избыток щелочи также приводил к снижению выхода продукта.

Схема 1.

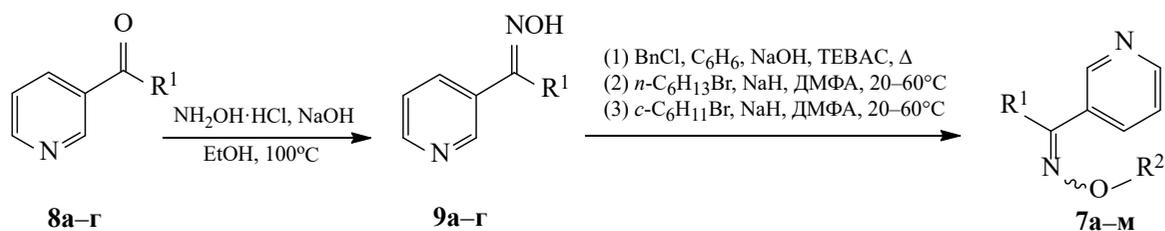


Далее оксими 9а–г алкилировали бензилхлоридом, 1-бромгексаном или бромциклогексаном (схема 2). Реакции с бензилхлоридом гладко протекали в двухфазной системе 10%-ный раствор NaOH—бензол с использованием 5 мол% бензилтриэтиламмонийхлорида (ТЕВАС) в качестве межфазного катализатора. Несмотря на высокую алкилирующую активность бензилхлорида, ни в одном из экспериментов нам не удалось добиться полной конверсии исходного оксима. Наряду с целевыми *O*-(бензилокси)имидами также получались продукты алкилирования по атомам азота пиридинового ядра и гидроксиминовой группы, причем при получении бензилоксима 7б преимущественно образовывался изомерный нитрон при

самой высокой конверсии исходного оксима 9б в этом ряду.

В экспериментах с более слабыми алкилирующими агентами (1-бромгексаном и бромциклогексаном) реакция проходила в более жестких условиях, и для депротонирования оксимов требовалось использование NaN в ДМФА. В реакции с бромциклогексаном конверсия исходных оксимов была существенно ниже, чем при бензилировании, при этом образовывались значительные количества олефина, продукта элиминирования HBr от алкилбромида. Отделить непрореагировавший оксим от целевого соединения удавалось многократной промывкой реакционной массы 15%-ным раствором KOH. Очистку целевых продуктов ре-

Схема 2.



R¹ = 4-FC₆H₄ (8а, 9а), 4-ClC₆H₄ (8б, 9б), 4-BrC₆H₄ (8в, 9в), *c*-C₆H₁₁ (8г, 9г); R¹ = 4-FC₆H₄, R² = PhCH₂ (7а); R¹ = 4-ClC₆H₄, R² = PhCH₂ (7б); R¹ = 4-BrC₆H₄, R² = PhCH₂ (7в); R¹ = *c*-C₆H₁₁, R² = PhCH₂ (7г); R¹ = 4-FC₆H₄, R² = *n*-C₆H₁₃ (7д); R¹ = 4-ClC₆H₄, R² = *n*-C₆H₁₃ (7е); R¹ = 4-BrC₆H₄, R² = *n*-C₆H₁₃ (7ж); R¹ = *c*-C₆H₁₁, R² = *n*-C₆H₁₃ (7з); R¹ = 4-FC₆H₄, R² = *c*-C₆H₁₁ (7и); R¹ = 4-ClC₆H₄, R² = *c*-C₆H₁₁ (7к); R¹ = 4-BrC₆H₄, R² = *c*-C₆H₁₁ (7л); R¹ = R² = *c*-C₆H₁₁ (7м).

Подавление радиального роста мицелия грибов *in vitro* соединениями **7а–м** ($c = 30$ мг/мл)

Соединение	Подавление радиального роста мицелия грибов в сравнении с контролем \pm стандартное отклонение, %					
	<i>V. inaequalis</i>	<i>R. solani</i>	<i>F. oxysporum</i>	<i>F. moniliforme</i>	<i>H. sativum</i>	<i>S. sclerotiorum</i>
7а	50 \pm 1	56 \pm 3	34 \pm 2	52 \pm 3	74 \pm 2	17 \pm 2
7б	39 \pm 3	45 \pm 3	33 \pm 2	41 \pm 4	59 \pm 2	16 \pm 2
7в	30 \pm 3	51 \pm 3	23 \pm 1	44 \pm 4	43 \pm 3	10 \pm 1
7г	51 \pm 2	54 \pm 4	32 \pm 2	57 \pm 3	65 \pm 2	18 \pm 2
7д	54 \pm 2	43 \pm 2	29 \pm 1	58 \pm 2	52 \pm 2	20 \pm 2
7е	54 \pm 2	12 \pm 5	17 \pm 1	45 \pm 5	37 \pm 5	4 \pm 1
7ж	43 \pm 3	29 \pm 4	12 \pm 1	36 \pm 4	36 \pm 5	11 \pm 1
7з	86 \pm 1	63 \pm 2	33 \pm 1	67 \pm 2	74 \pm 3	17 \pm 1
7и	54 \pm 3	60 \pm 2	24 \pm 1	60 \pm 2	52 \pm 3	22 \pm 1
7к	30 \pm 5	43 \pm 4	33 \pm 2	51 \pm 3	55 \pm 4	16 \pm 1
7л	34 \pm 5	38 \pm 5	25 \pm 1	47 \pm 3	48 \pm 4	16 \pm 1
7м	57 \pm 1	43 \pm 5	23 \pm 1	60 \pm 3	24 \pm 5	16 \pm 2
Триадимефон	60 \pm 5	54 \pm 4	72 \pm 5	85 \pm 7	60 \pm 5	67 \pm 6

акции проводили методом флеш-хроматографии на сухой колонке [10] с силикагелем.

Все полученные оксимеры представляли собой смеси *E*- и *Z*-изомеров в разных соотношениях, хорошо различимых по удвоенному сигналу протона в положении 4 пиридинового кольца в спектрах ЯМР ^1H , с преобладанием *E*-формы, содержание которой составляло 55–85%. Этот протон в спектрах проявлялся дублетным сигналом с характерной константой спин-спинового взаимодействия (7.5–8.1 Гц). Изомерный состав смесей устанавливали, исходя из соотношения интенсивностей сигналов. На протон в положении 4 пиридинового кольца в случае *Z*-изомеров оказывал дезэкранирующее действие приближенный атом кислорода, смещая его сигнал в слабополюсную область. Аналогично, в случае (*Z*)-*O*-бензильных производных **7а–г** протоны CH_2O -группы были дезэкранированы электронодефицитным пиридиновым ядром.

Полученные соединения **7а–м** были испытаны на фунгицидную активность *in vitro* на твердой питательной среде на пяти фитопатогенных грибах, принадлежащих к классам аско-

базидио- и дейтеромицетов: *Venturia inaequalis* (Cooke) Winter, *Rhizoctonia solani* Kühn, *Fusarium oxysporum* Schlecht, *Fusarium moniliforme* Sheldon и *Helminthosporium sativum* Pammel, King et Bakke из коллекции Всероссийского научно-исследовательского института химических средств защиты растений (Москва). Анализ данных биологических испытаний (см. таблицу) показывает, что наиболее чувствительными к исследованным соединениям оказались *V. inaequalis*, *R. solani* и *F. moniliforme*, наименее – *S. sclerotiorum*. Все полученные соединения подавляли рост грибов, однако в большинстве случаев по фунгитоксичности уступали триадимефону. Наибольшую активность проявили *N*-(бензилокси)имины **7а–г** и *N*-(гексилокси)имин **7з**. Высокая активность соединения **7з** оказалась несколько неожиданной, поскольку известно [11], что у лигандов цитохромоксидазы CYP51 важное значение имеет наличие атома галогена в структуре. Учитывая, что основная область применения ингибиторов C14-деметилазы – борьба с облигатными возбудителями настоящей мучнистой росы (*Erysiphe graminis*) и ржавчины (*Puccinia recondita*) и факультативным возбудителем септориоза (*Septoria tritici*) зерновых культур [12], полу-

ченные соединения целесообразно исследовать в экспериментах *in planta* против соответствующих патогенов.

Таким образом, получены новые замещенные *N*-(алкокси)-1-фенил- и *N*-(алкокси)-1-циклогексил-1-(3-пиридинил)метанонимины, аналогичные по структуре известным ингибиторам фермента СУР51 пирифеноксу, паринолу и оксиконазолу, использующимися в качестве сельскохозяйственных и медицинских фунгицидов. Все соединения в испытаниях *in vitro* на твердой питательной среде подавляли рост грибов разных таксономических классов, в некоторых случаях превосходя по активности коммерческий фунгицид триадимефон, также ингибирующий СУР51. Полученные соединения могут быть рекомендованы для второго этапа скрининговых исследований *in planta*.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Bruker AM300 (300 МГц) в ДМСО- d_6 .

***N*-Гидрокси-1-(4-фторфенил)-1-(3-пиридинил)метанимин (9а).** К раствору 1.010 г (5 ммоль) 4-фторфенил(3-пиридинил)метанона **8а** в 15 мл этанола прибавляли 0.695 г (10 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина, растворенного в 1 мл воды. Смесь нагревали на водяной бане в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры, добавляли раствор 0.400 г (10 ммоль) NaOH в 1 мл воды. Через раствор пропускали углекислый газ, доводя его pH до ~7. Осадок отфильтровывали, нагревали с 5 мл этанола до кипения, затем прибавляли 5 мл тетрагидрофурана, охлаждали до комнатной температуры и вновь отфильтровывали. Органический экстракт упаривали досуха, остаток перекристаллизовывали из этанола. Выход 1.027 г (95.1%), т. пл. 154–156°C (т. пл. 155–156°C [9]).

Аналогично получали соединения **9б–г**.

***N*-Гидрокси-1-(4-хлорфенил)-1-(3-пиридинил)метанимин (9б).** Выход 1.100 г (94.6%), т. пл. 152–153°C (т. пл. 151°C [9]).

***N*-Гидрокси-1-(4-бромфенил)-1-(3-пиридинил)метанимин (9в).** Выход 0.630 г (46.1%), т. пл. 159–161°C (т. пл. 159–161°C [9]).

***N*-Гидрокси-1-циклогексил-1-(3-пиридинил)метанимин (9г).** Выход 0.911 г (89.3%), т. пл. 174–175°C (т. пл. 173–175°C [9]).

***N*-((Бензилокси)-1-(4-фторфенил)-1-(3-пиридинил)метанимин (7а).** К раствору 0.432 г (2 ммоль) оксима **9а** в 10%-ном водном растворе NaOH (3.08 г, 77 ммоль) в 28 мл воды) прибавляли раствор 0.300 г (2.37 ммоль) бензилхлорида и 0.230 г (0.1 ммоль) бензилтриэтиламмонийхлорида в 4.2 мл бензола. Двухфазную систему интенсивно перемешивали при кипячении в течение 8.5 ч, контролируя ход реакции с помощью ТСХ. Смесь охлаждали до комнатной температуры, органический слой отделяли, растворитель отгоняли. Остаток разделяли методом флеш-хроматографии на силикагеле 5/40, элюент – CH_2Cl_2 -этилацетат, 1:1. Выход 0.348 г (56.9%, *E:Z* = 75:25), масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 5.18 с (2H, OCH_2 , *E*-изомер), 5.28 с (2H, OCH_2 , *Z*-изомер), 7.27–7.48 м (10H, 5- CH_{Py} , Ph, FC_6H_4), 7.66 д (1H, 4- CH_{Py} , *J* = 8.1, *E*-изомер), 7.74 д (1H, 4- CH_{Py} , *J* = 8.1, *Z*-изомер), 8.59 с (1H, 2- CH_{Py}), 8.64 м (1H, 6- CH_{Py}). Найдено, %: C 74.35; H 4.50; N 9.10. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 74.50; H 4.94; N 9.14.

Аналогично получали соединения **7б–г**.

***N*-((Бензилокси)-1-(4-хлорфенил)-1-(3-пиридинил)метанимин (7б).** Выход 0.44 г (68.2%, *E:Z* = 56:44), красно-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 5.19 с (2H, OCH_2 , *E*-изомер), 5.30 с (2H, OCH_2 , *Z*-изомер), 7.20–7.50 м (10H, 5- CH_{Py} , Ph, ClC_6H_4), 7.65 д (1H, 4- CH_{Py} , *J* = 8.1, *E*-изомер), 7.73 д (1H, 4- CH_{Py} , *J* = 8.1, *Z*-изомер), 8.57 с (1H, 2- CH_{Py}), 8.65 д (1H, 6- CH_{Py} , *J* = 8.0). Найдено, %: C 70.67; H 4.71; N 8.67. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 70.70; H 4.60; N 8.58.

***N*-((Бензилокси)-1-(4-бромфенил)-1-(3-пиридинил)метанимин (7в).** Выход 0.458 г (62.4%, *E:Z* = 67:33), красно-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 5.20 с (2H, OCH_2 , *E*-изомер), 5.29 с (2H, OCH_2 , *Z*-изомер), 7.28–7.50 м (10H, 5- CH_{Py} , Ph, BrC_6H_4), 7.65 д (1H, 4- CH_{Py} , *J* = 8.1, *E*-изомер), 7.73 д (1H, 4- CH_{Py} , *J* = 8.1, *Z*-изомер), 8.59 с (1H, 2- CH_{Py}), 8.65 м (1H, 6- CH_{Py}). Найдено, %: C 62.11; H 4.15; N 7.65. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 62.04; H 4.12; N 7.53.

***N*-((Бензилокси)-1-циклогексил-1-(3-пиридинил)метанимин (7г).** Выход 0.429 г (62.4%, *E:Z* = 55:45), красно-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.06–1.81 м (11H, *c*- C_6H_{11}), 5.05 с (2H, OCH_2 , *E*-изомер), 5.19 с (2H, OCH_2 ,

Z-изомер), 7.22–7.44 м (6H, 5-CH_{Py}, Ph), 7.64 д (1H, 4-CH_{Py}, *J* = 7.6, *E*-изомер), 7.73 д (1H, 4-CH_{Py}, *J* = 7.6, *Z*-изомер), 8.55 с (1H, 2-CH_{Py}), 8.62 д (1H, 6-CH_{Py}, *J* = 5.0). Найдено, %: С 77.50; Н 7.57; N 9.40. C₁₉H₂₂N₂O. Вычислено, %: С 77.52; Н 7.53; N 9.52.

***N*-(Гексилокси)-1-(4-фторфенил)-1-(3-пиридинил)метанимин (7д).** К раствору 0.432 г (2 ммоль) оксима **9а** в 7 мл абсолютного ДМФА при охлаждении баней со льдом прибавляли 0.120 г (3 ммоль) 60%-ного NaN в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 30 мин, после чего добавляли 0.34 мл (2.5 ммоль) 1-бромгексана и перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре, затем 2.5 ч при 60°C. Реакционную массу выливали в ледяную воду (50 мл). Водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром, органический слой 3 раза промывали водой, 4 раза 15%-ным раствором КОН и сушили Na₂SO₄. Растворитель отгоняли. Примесь олефина и ДМФА отгоняли в вакууме 1 Торр. Продукт очищали методом градиентной флеш-хроматографии на силикагеле 5/40, элюент – CH₂Cl₂–этилацетат. Выход 0.546 г (91%, *E:Z* = 57:43), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.80 т [3H, CH₃(CH₂)₅, *J* = 0.5], 1.20–1.35 м [6H, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂O], 1.35–1.50 м (2H, C₄H₉CH₂CH₂O), 4.10 т (2H, C₅H₁₁CH₂O, *J* = 3.0), 7.20–7.50 м (5H, 5-CH_{Py}, FC₆H₄), 7.65 д (1H, 4-CH_{Py}, *J* = 8.1, *Z*-изомер) 7.73 д (1H, 4-CH_{Py}, *J* = 8.1, *E*-изомер), 8.57 с (1H, 2-CH_{Py}), 8.61 д (1H, 6-CH_{Py}, *J* = 5.0). Найдено, %: С 71.90; Н 7.01; N 9.25. C₁₈H₂₁FN₂O. Вычислено, %: С 71.98; Н 7.05; N 9.33.

Аналогично получали соединения **7е–м**.

***N*-(Гексилокси)-1-(4-хлорфенил)-1-(3-пиридинил)метанимин (7е).** Элюент – гексан–ацетон. Выход 0.208 г (32.7%, *E:Z* = 71:29), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.90 т [3H, CH₃(CH₂)₅O, *J* = 1.0], 1.20–1.45 м [6H, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂O], 1.60–1.80 м (2H, C₄H₉CH₂CH₂O), 4.0 т (2H, C₅H₁₁CH₂O, *J* = 3.5), 7.25–7.50 м (5H, 5-CH_{Py}, ClC₆H₄), 7.65 д (1H, 4-CH_{Py}, *J* = 7.5, *E*-изомер), 7.73 д (1H, 4-CH_{Py}, *J* = 7.5, *Z*-изомер), 8.57 с (1H, 2-CH_{Py}), 8.65 д (1H, 6-CH_{Py}, *J* = 5.0). Найдено, %: С 68.15; Н 6.76; N 8.75. C₁₈H₂₁ClN₂O. Вычислено, %: С 68.24; Н 6.68; N 8.84.

***N*-(Гексилокси)-1-(4-бромфенил)-1-(3-пиридинил)метанимин (7ж).** Выход 0.356 г (51.3%, *E:Z* = 67:33), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.80 т [3H, CH₃(CH₂)₅O, *J* = 1.0], 1.20–1.40 м (6H, C₄H₉CH₂CH₂O), 1.70–1.90 м (2H, C₄H₉CH₂CH₂O), 4.20 т (2H, C₅H₁₁CH₂O, *J* = 4.0), 7.25–7.50 м (5H, 5-CH_{Py}, BrC₆H₄), 7.65 д (1H, 4-CH_{Py}, *J* = 7.5, *E*-изомер), 7.73 д (1H, 4-CH_{Py}, *J* = 7.5, *Z*-изомер), 8.57 с (1H, 2-CH_{Py}), 8.65 д (1H, 6-CH_{Py}, *J* = 5.0). Найдено, %: С 59.80; Н 5.96; N 7.66. C₁₈H₂₁BrN₂O. Вычислено, %: С 59.84; Н 5.86; N 7.75.

***N*-(Гексилокси)-1-циклогексил-1-(3-пиридинил)метанимин (7з).** Выход 0.450 г (78.2%, *E:Z* = 75:25), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.75–0.90 м [8H, CH₃(CH₂)₄CH₂], 1.10–1.40 м (11H, *c*-C₆H₁₁), 1.50 т [3H, CH₃(CH₂)₅O, *J* = 2.0], 3.90 т (2H, C₅H₁₁CH₂O, *J* = 3.5), 7.40 т (1H, 5-CH_{Py}, *J* = 3.0), 7.62 д (1H, 4-CH_{Py}, *J* = 8.0, *E*-изомер), 7.73 д (1H, 4-CH_{Py}, *J* = 8.0, *Z*-изомер), 8.57 с (1H, 2-CH_{Py}), 8.65 д (1H, 6-CH_{Py}, *J* = 5.0). Найдено, %: С 74.90; Н 9.83; N 9.62. C₁₈H₂₈N₂O. Вычислено, %: С 74.96; Н 9.78; N 9.71.

***N*-(Циклогексилокси)-1-(4-фторфенил)-1-(3-пиридинил)метанимин (7и).** Выход 0.139 г (23.4%, *E:Z* = 60:40), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.15–1.60 м и 1.70–1.90 м [10H, (CH₂)₅], 4.12–4.27 м (1H, CHO), 7.25–7.50 м (5H, 5-CH_{Py}, FC₆H₄), 7.60 д (1H, 4-CH_{Py}, *J* = 7.6, *E*-изомер), 7.72 д (1H, 4-CH_{Py}, *J* = 7.6, *Z*-изомер), 8.58 с (1H, 2-CH_{Py}), 8.64 д (1H, 6-CH_{Py}, *J* = 4.0). Найдено, %: С 72.34; Н 6.48; N 9.30. C₁₈H₁₉FN₂O. Вычислено, %: С 72.46; Н 6.42; N 9.39.

***N*-(Циклогексилокси)-1-(4-хлорфенил)-1-(3-пиридинил)метанимин (7к).** Выход 0.160 г (25.4%, *E:Z* = 85:15), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.10–1.90 м [10H, (CH₂)₅], 4.10–4.25 м (1H, CHO), 7.30–7.45 м (4H, ClC₆H₄), 7.50 т (1H, 5-CH_{Py}, *J* = 3.0), 7.64 д (1H, 4-CH_{Py}, *J* = 8.0, *E*-изомер), 7.73 д (1H, 4-CH_{Py}, *J* = 8.0, *Z*-изомер), 8.56 с (1H, 2-CH_{Py}), 8.62 д (1H, 6-CH_{Py}, *J* = 4.0). Найдено, %: С 68.61; Н 6.10; N 8.79. C₁₈H₁₉ClN₂O. Вычислено, %: С 68.67; Н 6.08; N 8.90.

***N*-(Циклогексилокси)-1-(4-бромфенил)-1-(3-пиридинил)метанимин (7л).** Выход 0.175 г (24.4%, *E:Z* = 67:33), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.16–1.57 и 1.73–1.94 м [10H,

(CH₂)₅], 4.15–4.29 м (1H, СНО), 7.20–7.50 м (5H, 5-СН_{Р_у}, BrC₆H₄), 7.66 д (1H, 4-СН_{Р_у}, *J* = 8.0, *E*-изомер), 7.74 д (1H, 4-СН_{Р_у}, *J* = 8.0, *Z*-изомер), 8.57 с (1H, 2-СН_{Р_у}), 8.65 д (1H, 6-СН_{Р_у}, *J* = 5.0). Найдено, %: С 60.09; Н 5.39; N 7.69. С₁₈H₁₉BrN₂O. Вычислено, %: С 60.18; Н 5.33; N 7.80.

***N*-(Циклогексилокси)-1-циклогексил-1-(3-пиридинил)метанимин (7м).** Выход 0.102 г (17.9%, *E:Z* = 67:33), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.02–2.05 м и 4.00–4.25 м (22H, *c*-C₆H₁₁), 7.37–7.50 м (1H, 5-СН_{Р_у}), 7.65 д (1H, 4-СН_{Р_у}, *J* = 7.6, *E*-изомер), 7.70 д (1H, 4-СН_{Р_у}, *J* = 7.6, *Z*-изомер), 8.57 с (1H, 2-СН_{Р_у}), 8.65 м (1H, 6-СН_{Р_у}). Найдено, %: С 75.32; Н 9.19; N 9.68. С₁₈H₂₆N₂O. Вычислено, %: С 75.48; Н 9.15; N 9.78.

Исследование биологической активности *in vitro*. Перед исследованием грибы выращивали на сахарозно-картофельном агаре в чашках Петри при 25±0.5°C в течение 10 сут. Питательную среду готовили из процеженного через фильтр картофельного отвара (200 г/л нарезанного картофеля), сахарозы (20 г/л) и агара (10 г/л). После приготовления среду выдерживали в автоклаве при 120°C в течение 20 мин.

Готовили растворы испытуемых соединений в ацетоне в концентрации 3 мг/мл. Полученные растворы добавляли в расплавленный картофельно-сахарозный агар при 50°C из расчета 1 мл на 100 мл агара. Получали среды, содержащие 30 мг/л исследуемого вещества, которые в асептических условиях разливали по 15 мл в чашки Петри с внутренним диаметром 10 см. При этом конечная концентрация ацетона во всех средах составляла 1%. В качестве контроля использовали среду, содержащую только ацетон. Поверхность охлажденного до комнатной температуры и затвердевшего агара инокулировали кусочками мицелия грибов. Высевали по три колонии грибов на чашку, всего для каждого эксперимента использовали шесть повторностей. После инкубирования грибов в термостате при 25±0.5°C в течение 72 ч измеряли диаметр колоний микроорганизмов. Вычисляли подавление роста мицелия в % по отношению к необработанному контролю и его стандартное

отклонение. В качестве эталонного вещества использовали коммерческий фунгицид триадимефон **3** [3,3-диметил-1-(1,2,4-триазол-1-ил)-1-(4-хлорфеноксид)бутан-2-он], содержащий 98% активного вещества (ЗАО «Щёлково Агрохим»). Результаты испытаний представлены в таблице.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kuck K.H., Vors J.-P. Modern crop protection compounds / Eds W. Krämer, U. Schirmer. Weinheim: Wiley-VCH, 2007. P. 605.
2. Pat. 3396224 (1965) USA // С. А. 1968. Vol. 39. P. 1724.
3. Chen F., Han P., Liu P., Si N., Liu J., Liu X. // Sci. Rep. 2014. Vol. 4. P. 6473. doi 10.1038/srep064773
4. Pat. EP 1035122 (1999) // С. А. 2000. Vol. 12. P. 963.
5. Dorn F., Pffiffner A., Schlageter M. Synthesis and chemistry of agrochemicals II / Ed. D. Baker. Washington: Am. Chem. Soc., 1991. P. 506.
6. Griffin R., Tracy T. Foye's Principles of Medicinal Chemistry / Eds D.A. Williams, Th.L. Lemke. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. P. 891.
7. Шиманская М.В., Лейтис Л.Я. // ХГС. 1989. Т. 25. № 5. С. 579; Shimanskaya M.V., Leitis L.Ya. // Chem. Heterocycl. Compd. 1989. Vol. 25. N 5. P. 477. doi 10.1007/BF00482487
8. Pat. EP 221601 (1985) // С. А. 1987. Vol. 27. P. 1374.
9. Пат. РФ 2617413 (2015) // Б. И. 2017. № 12.
10. Шарп Дж., Госни И., Роули А. Практикум по органической химии М.: Мир, 1993. 240 с.; Sharp J.T., Gosney I., Rowley A.G. Practical organic chemistry. A student handbook of techniques. London; New York: Chapman and Hall, 1989.
11. Jeshke P. // Pest Manag. Sci. 2010. Vol. 66. N 1. P. 10.
12. Oliver R., Hewitt H.G. Fungicides in plant protection. Boston: CABI, 2012. 190 p.

Synthesis and Fungicidal Activity of Substituted *N*-(Alkoxy)-1-(3-pyridinyl)methananimines

A. V. Kuzenkov* and V. V. Zakharychev

D. I. Mendeleev Russian Chemical-Technological University, Miusskaya pl. 9, Moscow, 125047 Russia
*e-mail: kuzalex71@yandex.ru

Received July 15, 2019; revised July 15, 2019; accepted July 19, 2019

A number of new substituted *N*-(alkoxy)-1-phenyl- and *N*-(alkoxy)-1-cyclohexyl-1-(3-pyridinyl)methananimines were prepared by reacting the corresponding *N*-hydroxyl derivatives with benzyl chloride under phase transfer catalysis in a 10% NaOH–benzene system, as well as with 1-bromohexane and bromocyclohexane in DMF in the presence of NaH. The fungicidal activity of the obtained compounds was studied *in vitro* towards phytopathogenic fungi *Venturia inaequalis*, *Rhizoctonia solani*, *Fusarium oxysporum*, *F. moniliforme*, and *Helminthosporium sativum*.

Keywords: pyridine, *O*-alkylation, ketoximes, fungicidal activity